

**COMMISSION NATIONALE D'ÉVALUATION
DES DISPOSITIFS MÉDICAUX ET DES TECHNOLOGIES DE SANTÉ**

AVIS DE LA CNEDiMTS

14 juin 2016

Faisant suite à l'examen du 31/05/2016, la CNEDiMTS a adopté le projet d'avis le 14/06/2016

CONCLUSIONS**LVIS, stent intracrânien auto-expansible**

Demandeur : MicroVention Europe SARL

Fabricant : MicroVention Europe SARL

Indiquer modèles et références retenus (page [3](#))

Indications retenues :	Aide à l'occlusion endovasculaire, par confinement de micro-spines à libération contrôlée, d'anévrismes intracrâniens, rompus ou non rompus, à collet large (fusiformes, sacciformes ou disséquants) pour lesquels le traitement endovasculaire simple (micro-spines seules) ou assisté par ballon est impossible.)
Service Attendu (SA) :	Suffisant, en raison de : - l'intérêt thérapeutique dans le traitement de certains anévrismes rompus ou non rompus à collet large (fusiformes, sacciformes ou disséquants), pour lesquels un traitement endovasculaire simple ou assisté par ballon (technique de reconstruction) est impossible. - l'intérêt de santé publique attendu, compte tenu du caractère de gravité des anévrismes intracrâniens.
Comparateur(s) retenu(s) :	Autres stents intracrâniens inscrits sur la LPPR
Amélioration du SA:	ASA V
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	5 ans

Données analysées :	Sept études ont été retenues : - l'étude HDE américaine multicentrique (6 centres), prospective, simple bras incluant 30 patients dont 29 patients suivis à 6 mois, - les résultats préliminaires de l'étude française non interventionnelle, prospective, multicentrique incluant 102 patients, dont 90 inclus dans l'analyse. La durée de suivi moyenne est de 5,8 mois - 5 études observationnelles incluant au total 187 patients avec un suivi maximum de 6 mois, - les données de matériovigilance.
Éléments conditionnant le SA :	
Spécifications techniques :	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.
Modalités de prescription et d'utilisation :	- Utilisation en association avec des micro-spires à libération contrôlée - Utilisation doit être réservée à des équipes compétentes Conformément au décret n°2007-366 l'embolisation doit être entreprise par un spécialiste formé aux procédures de neuroradiologie Interventionnelle dans un centre certifié. Les conditions techniques de fonctionnement et les conditions d'implantation applicables aux activités neuroradiologiques interventionnelles endovasculaire sont précisées dans les décrets suivants : - décret n°2007-366 du 19 mars 2007 relatif aux conditions d'implantation applicables aux activités interventionnelles par voie endovasculaire en neuroradiologie et modifiant le code de la santé publique, - décret n°2007-367 du 19 mars 2007 relatif aux conditions techniques de fonctionnement applicables aux activités interventionnelles par voie endovasculaire en neuroradiologie. L'activité neuroradiologique annuelle minimale par site est fixée à 80 interventions endovasculaires portant sur la région cervico-céphalique et médullo-rachidienne (arrêté du 19 mars 2007).
Conditions du renouvellement :	Le renouvellement sera subordonné à la transmission de nouvelles données post inscription décrivant les caractéristiques des patients inclus, les complications immédiates et la morbi-mortalité à un an. L'évaluation de ce suivi pourra aboutir au maintien ou à la suppression de la prise en charge.
Population cible :	Environ 480 patients par an

Avis 1 définitif

Certaines parties du document ne sont pas lisibles car le demandeur a souhaité que certaines données commerciales et industrielles demeurent confidentielles

ARGUMENTAIRE

01 NATURE DE LA DEMANDE

Demande d'inscription sur la liste des produits et prestations mentionnés à l'article L 165-1 du code de la Sécurité Sociale.

01.1. MODELES ET REFERENCES

Les références de LVIS sont les suivantes :

LVIS

Références	Caractéristiques (stent non contraint) (diamètre x longueur totale - mm)
212517-CAS	3,5 x 17
212525-CAS	3,5 x 22
213015-CAS	4,5 x 18
213025-CAS	4,5 x 23
213041-CAS	4,5 x 32
214035-CAS	5,5 x 30
214049-CAS	5,5 x 33

01.2. CONDITIONNEMENT

Unitaire stérile

01.3. INDICATION(S) REVENDIQUEE(S)

La demande d'inscription concerne l'indication suivante :

« Aide à l'occlusion endovasculaire, par confinement de micro-spires à détachement contrôlé, d'anévrismes intracrâniens, rompus ou non rompus, à collet large (fusiformes, sacciformes ou disséquants) pour lesquels le traitement endovasculaire simple (micro-spires seules) ou assisté par ballon est impossible. »

01.4. COMPAREUR(S) REVENDIQUE(S)

Le comparateur revendiqué est les autres stents intracrâniens inscrits sur la LPPR.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Il s'agit de la première demande d'inscription sur la LPPR des stents intracrâniens LVIS et LVIS Junior.

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

Classe III, notification DQS MedizinProdukte GmbH (n°0297), Allemagne.

03.2. DESCRIPTION

Le dispositif LVIS (Low-profile Visualized Intraluminal Support) se compose d'un stent intracrânien auto-expansible à cellules fermées constitué d'un fil unique tressé en nickel-

titane (nitinol). Le dispositif LVIS est conditionné dans un emballage unitaire contenant une gaine d'introduction et un guide poussoir détachable.

Ils peuvent être déployés et récupérés par un seul opérateur, dans la limite d'un déploiement de 75 %.

Le dispositif LVIS dispose de marqueurs radio-opaques en tantale au niveau distal, proximal mais également dans leurs parties médianes (tableau 1).

Tableau 1 : Emplacement et nombre des marqueurs radio-opaques.

	Marqueurs distaux	Marqueurs hélicoïdaux	Marqueurs proximaux
Dispositif LVIS	4	2	4

Le dispositif LVIS doit uniquement être introduit au moyen d'un microcathéter Headway21 (diamètre interne = 0,53 mm (0,021 pouces)).

03.3. FONCTIONS ASSUREES

Aide à l'occlusion endovasculaire d'anévrismes intracrâniens par confinement de micro-spires (ou coils) à libération contrôlée.

03.4. ACTE(S)

EASF001	Oblitération de plusieurs anévrismes sacculaires artériels intracrâniens en dehors d'une période aiguë hémorragique, par voie artérielle transcutanée
EASF010	Oblitération d'un anévrisme sacculaire artériel intracrânien en période aiguë hémorragique, par voie artérielle transcutanée
EASF007	Oblitération intraluminale d'une artère intracrânienne porteuse d'un anévrisme en période aiguë hémorragique
EASF008	Oblitération intraluminale d'une artère intracrânienne porteuse d'un anévrisme en dehors d'une période aiguë
EASF011	Oblitération d'un anévrisme sacculaire artériel intracrânien en dehors d'une période aiguë hémorragique, par voie artérielle transcutanée
EASF013	Oblitération de plusieurs anévrismes sacculaires artériels intracrâniens en période aiguë hémorragique, par voie artérielle transcutanée

04 SERVICE ATTENDU

04.1. INTERET DU PRODUIT

04.1.1. ANALYSE DES DONNEES : EVALUATION DE L'EFFET THERAPEUTIQUE / EFFETS INDESIRABLES, RISQUES LIES A L'UTILISATION

04.1.1.1. DONNEES SPECIFIQUES

Dix-sept publications et rapport d'étude, dont l'étude HDE de faisabilité américaine et l'étude française TRAIL, sont fournies dans le dossier.

❶ **L'étude de faisabilité américaine¹** est une étude multicentrique (6 centres), prospective, simple bras incluant des patients ayant un anévrisme intracrânien à large collet², sacciforme, (taille < 20 mm de diamètre), non rompus, situé dans une artère porteuse de diamètre compris entre 2,5 mm et 4,5 mm.

¹ Fiorella D. *et al.* Final results of the US humanitarian device exemption study of the low-profile visualized intraluminal support (LVIS) device. J NeuroIntervent Surg 2015;0:1–4.

² Un collet large était défini par un collet ≥ 4 mm ou rapport dome collet < 2mm

Le critère de jugement principal de sécurité était un critère composite comprenant le nombre d'accident vasculaire cérébral (AVC) majeur ou de décès dans les 30 jours ou d'accident vasculaire cérébral majeur ipsi-latéral ou décès d'origine neurologique dans les 6 mois³.

Le critère de jugement principal d'efficacité⁴ était le succès du traitement anévrismal par le stent LVIS, défini par une occlusion anévrismale $\geq 90\%$ à 6 mois (mesuré par angiographie). Entre mars et novembre 2012, 36 ont été inclus dans l'étude : 5 d'entre eux ont été exclus de l'étude avant traitement pour les raisons suivantes :

- changement d'avis d'un patient,
- allergie au métal (critère d'exclusion),
- inclusion d'un patient après clôture de l'essai,
- patient présentant une hémorragie gastro-intestinale avant l'intervention,
- utilisation d'un stent durant l'intervention n'a pas été jugée utile.

La durée de suivi était de 6 mois, 29 patients ont eu un suivi clinique à 6 mois, et 28 un suivi angiographique à 6 mois.

Parmi les 31 patients (23 femmes, d'âge moyen 58,6 ans $\pm$ 10,6) inclus (31 anévrismes) et traités, LVIS et LVIS JUNIOR ont été implantés chez 30 patients, un autre stent a été implanté chez un patient (défaut de déploiement du stent LVIS).

Les caractéristiques des anévrismes traités sont décrites dans le tableau 2.

Tableau 2 : Caractéristiques des anévrismes inclus dans l'étude de faisabilité

Caractéristiques des anévrismes	Résultats (n = 31) (n) ou (moyenne $\pm$ écart-type ; min - max)
Hauteur (mm)	7,2 $\pm$ 3,8 (2,0 - 16,4)
Largeur (perpendiculaire à la hauteur) (mm)	6,7 $\pm$ 3,1 (3,3 - 13,0)
Collet (mm)	4,6 $\pm$ 1,8 (2,1 - 9,1)
Rapport hauteur/collet	
<2	68% (21)
>2	32% (10)
Vaisseau porteur	
Diamètre distal (mm)	3,1 $\pm$ 0,8 (1,5 - 4,4)
Diamètre proximal (mm)	3,6 $\pm$ 0,8 (1,4 - 4,8)

Efficacité

A 6 mois 26/29 (89,7 %) IC 95 % [78,4% – N/D] anévrismes avaient un taux d'occlusion $\geq 90\%$. Vingt et un (75 %) des patients avaient un taux d'occlusion de 100 %.

Le succès technique était évalué par un laboratoire indépendant.

L'angiographie à 6 mois n'a pas été réalisée pour deux d'entre eux.

Le vaisseau porteur à 6 mois était jugé comme perméable chez tous les patients pour lesquels une angiographie a été réalisée : 29/29 (100 %) IC 95 % [0 – 11,9 %].

LVIS a été mis en place et déployé avec succès chez 29/31 patients (93,5 %).

Sécurité

Le critère de jugement principal de sécurité était de 0/31 (0 %) [N/D – 9,2 %]. Aucun accident vasculaire cérébral majeur⁵ ou décès dans les 30 jours ou accident vasculaire cérébral majeur ipsilatéral ou mort cérébrale dans les 6 mois n'ont été rapportés.

³ L'analyse du critère de jugement principal de sécurité visait à démontrer la non infériorité de LVIS par rapport à un objectif de performance fondé sur les taux de sécurité des études HDE de NEUROFORM et ENTERPRISE de 10 %. Si la limite supérieure de l'intervalle de confiance à 90% est inférieure à 30% (marge de non infériorité de 20%, risque alpha 5 %), le critère principal est atteint et la conclusion de la non-infériorité par rapport aux stents Neuroform et Enterprise peut être posée (selon les données issues des synthèses sur la sécurité et le probable bénéfice de ces stents).

⁴ L'analyse du critère principal d'efficacité visait à démontrer la non-infériorité du traitement par LVIS par rapport à un objectif de performance fondé sur l'efficacité du stent ENTERPRISE dans l'étude HDE (environ 80 % des 25 patients traités). L'objectif de performance était fixé à 80 %.

L'analyse du critère principal de sécurité visait à démontrer la non-infériorité du traitement par LVIS par rapport à un objectif de performance de 10 % (marge de non infériorité de 20 %).

Avec un taux de succès d'événements attendus de 10 % sur le critère de résultat principal de sécurité, avec un risque de première espèce fixé à $\alpha = 0,05$ suivant un test unilatéral, une puissance de 82 % est atteinte dès lors que 30 patients ont complété le suivi à six mois (taux d'attrition non précisé à 6 mois).

⁵ Accident vasculaire cérébral majeur : nouvel événement neurologique persistant plus de 24 heures et induisant une augmentation ≥ 4 points sur l'échelle NIHSS par rapport à l'inclusion

Deux évènements indésirables graves neurologiques liés au dispositif ou à la procédure sont apparus durant l'étude : 2 AVC mineurs⁶ (résolution des symptômes).

Aucune migration, aucune absence de sténose significative (> 50 %) de l'artère traitée à 6 mois n'ont été rapportées.

Une embolisation par des microspires non programmée a été réalisée à 6 mois.

Évaluation neurologique

Une évaluation neurologique a été effectuée à l'inclusion et à 6 mois à l'aide de l'échelle NIH Stroke et de l'échelle de Rankin modifiée encore appelée mRS⁷.

Le score moyen NIH Stroke était inchangé ou amélioré à 6 mois par rapport à l'inclusion (0,3 à l'inclusion (90 % des patients évalués des patients évalués étaient de grade 0) versus 0,25 (96 % des patients évalués étaient de grade 0 à 6 mois).

De même le score de Rankin était inchangé ou amélioré à 6 mois par rapport à l'inclusion (87% des patients étaient au grade 0 à 6 mois (vs 84 % à l'inclusion)).

Les limites de cette étude reposent sur le faible nombre de patients inclus et l'absence de bras comparateur. Seuls des anévrismes non rompus étaient inclus dans cette étude.

❷ **L'étude TRAIL** (Traitement des Anévrismes Intracrâniens avec le système LVIS) est une étude non interventionnelle, prospective multicentrique française ayant pour objectif d'évaluer les performances et la sécurité des stents intracrâniens LVIS et chez des patients ayant un anévrisme intracrânien rompu ou non rompu à large collet⁸ sur un vaisseau porteur ayant un diamètre compris entre ≥ 2.0 mm et ≤ 4.5 mm.

Le rapport d'analyse intermédiaire à 6 mois est fourni dans le dossier.

Le critère d'efficacité était la stabilité anatomique de l'anévrisme traité à 6 mois et 18 mois, ainsi que le taux de retraitement.

Le critère de tolérance était le taux de morbi-mortalité.

Au 29 avril 2015 (date de gel de la base), 102 patients ont été inclus dans l'étude dans 10 centres français, 23 patients sont sortis prématurément de l'étude : 47,8 % d'entre eux pour non-respect des critères de sélection ; 21,7 % pour décès ; 17,4 % pour décision du patient ; 8,7 % de perdu de vue et 4.4 % pour autre raison.

La durée moyenne de suivi est de $5,8 \pm 8,0$ mois.

L'analyse a été réalisée chez 90 patients (âge moyen $52,7 \pm 10,5$ ans, 38/52 hommes/femmes).

La découverte de l'anévrisme était fortuite pour 66 (73,3 %) patients et symptomatiques pour 24 (26,7%) patients. L'évaluation neurologique à l'inclusion montre un score WFNS⁹ de 0 pour 79/90 (86,7 %) des patients.

Un seul anévrisme était traité par patient, cependant 27 patients avaient de multiples anévrismes. Vingt-trois anévrismes étaient rompus.

⁶ Accident vasculaire cérébral mineur : nouvel évènement neurologique persistant plus de 24 heures et induisant une augmentation ≤ 4 points sur l'échelle NIHSS par rapport à l'inclusion

⁷ Évaluation clinique de l'état neurologique du patient à l'aide du score mRS (Modified Rankin Score) dont la cotation est la suivante :

- 0 – aucun symptôme
- 1 - pas d'incapacité en dehors des symptômes : activité et autonomie conservées
- 2 – handicap faible : incapable d'assurer les activités habituelles mais autonome
- 3 – handicap modéré : besoin d'aide mais marche possible sans assistance
- 4 – handicap modérément sévère : marche et gestes quotidiens impossibles sans aide
- 5 – handicap majeur : alitement permanent, incontinence et soins de nursing permanents
- 6 - décès

⁸ Taille du collet est ≥ 4 mm ou le rapport hauteur/collet est < 2

⁹ WFNS : World Federation of Neurological Surgeons Scale

Grade	Glasgow Coma Scale	Motor deficit
1	15	Absent
2	15	Absent
3	13 – 14	Présent
4	7 – 12	Présent ou Absent
5	3 – 6	Présent ou Absent

Cent quatre stents étaient utilisés et 92 étaient implantés : 3 (3,3 %) patients n'avaient reçu aucun stent LVIS, 1 seul stent était implanté chez 82 (91,1 %) patients et 2 stents étaient implantés chez 5 (5,6%) patients.

Douze (11,5%) stents n'ont pas été posés : problème de stérilité lié à une erreur de manipulation lors de l'ouverture pour 4 stents (3,8 %) ; échec de déploiement pour 3 stents (2,9 %) ; mauvaise sélection de la taille du stent pour 3 stents (2,9 %) ; problème de manipulation (largage prématuré) pour 2 stents (1,9 %). Les stents intracrâniens LVIS (14/92 (15,2 %)) et LVIS JUNIOR (78/92 (84,8 %)) ont été utilisés dans l'étude.

Vingt-huit anévrismes avaient été traités au préalable.

Les caractéristiques des anévrismes traités sont décrites dans le tableau 3.

Tableau 3 : Caractéristiques des anévrismes traités (étude TRAIL)

Caractéristiques des anévrismes	Total N=90 patients
Taille de l'anévrisme (données du Core Lab)	
Hauteur, (mm) (moyenne $\pm$ e.t. [médiane])	5,79 $\pm$ 2,99 (5,65)
Largeur, (mm) (moyenne $\pm$ e.t. [médiane])	5,75 $\pm$ 2,89 (5,00)
Collet, (mm) (moyenne $\pm$ e.t. [médiane])	4,68 $\pm$ 1,98 (4,45)
Ratio Hauteur/Collet calculé – n (%)	
o Ratio < 2	86 (95,56)
o Ratio $\geq$ 2	4 (4,44)
Anévrisme large ($\geq$ 10 mm) – n (%)	9 (10,00)
Petit anévrisme (< 10 mm) – n (%)	81 (90,00)
Artère parente (données du Core Lab)	
• Diamètre distal, (mm) (moyenne $\pm$ e.t. [médiane])	2,40 $\pm$ 0,50 (2,38)
• Diamètre proximal, (mm) (moyenne $\pm$ e.t. [médiane])	2,78 $\pm$ 0,57 (2,60)
Retraitement d'un anévrisme précédemment traité – n (%)	28 (31,11)
• Clip	2 (2,22)
• Coiling	26 (28,89)

Efficacité

Soixante-dix-neuf imageries ont été revues par le corelab à 6 mois (1 IRM a été considérée comme inexploitable). La stabilité de la position des stents a été évaluée pour 50 anévrismes (4 données manquantes et 25 indéterminées). La position du stent était stable pour l'ensemble des 50 anévrismes évalués.

– Perméabilité de l'artère parente

Une (1,1 %) sténose (< 50 %) sans manifestation clinique et 3 (3,4 %) occlusions complètes étaient rapportées après la procédure (n = 90, 3 données manquantes) : 1 patient avait une thrombose du stent, sans possibilité de recanalisation, entraînant le décès, 1 patient avait une occlusion de l'artère parente pendant la procédure (le stent était retiré), un patient avait une thrombose partielle du stent entraînant une occlusion des artères perforantes avec hémiparésie.

– Degré d'occlusion de l'anévrisme

Après la procédure 80 (90,9 %) patients avaient une occlusion complète de leur anévrisme (n = 90 ; 2 données manquantes), à 6 mois 70 (90,9 %) patients avaient une occlusion complète de leur anévrisme (n = 79 ; 2 données manquantes). Entre la fin de la procédure et 6 mois, l'occlusion était stable pour 65/79 (83,3 %) des cas, améliorée dans 3/79 (3,85 %) des cas, détériorée dans 4/79 (5,1 %).

– Retraitement

Aucun dispositif n'a nécessité un retraitement.

Évaluation clinique

Le score de Rankin a été évalué après la procédure chez 90 patients et à 6 mois chez 80 patients. Les résultats de cette évaluation sont décrits dans le tableau 4.

Tableau 4 : Résultats de l'évaluation neurologique mRS – étude TRAIL

	Post-procédure N=90 patients	Suivi à 6 mois N = 80 patients
Score MRS – n (%)		
0	78 (86,7)	72 (90,0)
1	5 (5,6)	5 (6,25)
2	4 (4,4)	2 (2,5)
3	0	1 (1,25)
4	1 (1,1)	0
5	2 (2,2)	0
6	0 ^α	0 ^{&}
Détérioration neurologique par rapport à la visite précédente – n (%)		
Aucune nouvelle détérioration neurologique	83 (92,2)	78 (97,5)
Nouveau déficit neurologique – n (%)	7 (7,8)	2 (2,5)
Détérioration neurologique par rapport à l'inclusion – n (%)		
Aucune nouvelle détérioration neurologique	83 (92,2)	76 (95,0)
Nouveau déficit neurologique – n (%)	7 (7,8)	4 (5,0)
Mineure*	NA	1 (1,25)
Modérée**	NA	0
Sévère***	NA	

* augmentation d'un point du score mRS ** augmentation de 2 points du score mRS *** augmentation > 2 points du score mRS

α Évaluation du score mRS avant les 2 décès survenus en post-procédure

& Patient décédé à 6 mois non évalué

Mortalité

Trois patients (3,33 %, IC95% : [0,73 ; 9,75%]) sont décédés dont 2 en post-procédure immédiate et 1 durant le suivi à 6 mois.

Complications

■ événements indésirables (■ (IC 95% [■])) (■ patients) ont été rapportés :

- ■ événements¹⁰ (■ patients) étaient liés à la procédure ou au dispositif
- ■ événements étaient considérés comme sévères, ■ d'intensité modérée et 14 d'intensité légère.
- ■ étaient considérés comme graves.

La nature des événements indésirables était la suivante :

- ■ événements indésirables étaient vasculaires dont ■ AVC, ■ rupture d'anévrisme, ■ occlusions artérielles, ■ rupture artérielle, ■ dissection artérielle, ■ hématome cérébral, ■ hypertension, ■ thromboses de stent, ■ accident ischémique transitoire, ■ insuffisance veineuse.
- ■ étaient des affections neurologiques : ■ cécité transitoire, ■ spasme vasculaire cérébral, ■ état confusionnel, ■ désorientation, ■ céphalées, ■ hémiparésie, ■ hémiplégie, ■ hémorragie sous-arachnoïdienne.
- ■ hématurie,
- ■ alopecie,
- ■ défaillances du matériel de pose du stent,
- ■ fibrillation auriculaire.

Le détail des événements indésirables survenus au cours de l'étude est décrit dans le tableau 5.

¹⁰ 6 complications hémorragiques, 4 complications techniques, 12 complications thromboemboliques, 8 autres.

Tableau 5 : Détails des EI survenus au cours de l'étude TRAIL

EI	
Caractère – n (%)	
Attendu	
Inattendu	
Imputabilité au dispositif – n (%)	
Certain	
Probable	
Possible	
Improbable	
Non lié	
Imputabilité à la procédure – n (%)	
Certain	
Probable	
Possible	
Improbable	
Non lié	
Imputabilité au dispositif et à la procédure – n (%)	
Oui (certaine, possible ou probable)	
Non (improbable, non lié)	
Intensité – n (%)	
Légère	
Modérée	
Sévère	
Gravité – n (%)	
Grave	
Non grave	

■ événements indésirables étaient péri-procéduraux (pendant la procédure et en post-procédure immédiate) : ■ AVC, ■ autres, ■ dissections de l'artère parente, ■ occlusions de l'artère parente, ■ perforation d'une autre artère, ■ perforation de l'artère parente, ■ ruptures d'anévrisme.

Les limites de cette étude observationnelles reposent sur l'absence de bras comparateur, la durée de suivi (6 mois). Parmi les 102 patients inclus, les résultats de 90 patients ont été analysés et 80 patients ont eu un suivi angiographique à 6 mois.

⑨ Séries de cas

Quinze^{11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25} séries de cas ont été fournies dans le dossier.

¹¹ Feng Z. *et al.* Endovascular Treatment of Wide-Neck Anterior Communicating Artery Aneurysms using the LVIS Junior Stent. J Clin Neurosci. 2015. 8 : 1288-1291.

¹² Feng Z. *et al.* Endovascular Treatment of Middle Cerebral Artery Aneurysm with the LVIS Junior Stent. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2015. 24 ; 1357 – 1362.

¹³ Negrotto M *et al.* Assisted Coiling using LEO Baby or LVIS Jr Stents: Report of Six Cases. Interv Neuroradiol. 2015. 21 : 566-574.

¹⁴ Darflinger RJ *et al.* Using the Barrel Technique with the LVIS Jr (Low-profile Visualized Intraluminal Support) Stent to Treat a Wide Neck MCA Bifurcation Aneurysm. J Vasc Interv Neurol. 2015. 8 (3) : 25-27.

¹⁵ Spiotta AM., Miranpuri A., Chaudry AM., Turner RD., Turk AS. Combined balloon stent technique with the Scepter C balloon and low-profile visualized intraluminal stent for the treatment of intracranial aneurysms. J NeuroIntervent Surg 2013; 5: iii79 iii82.

¹⁶ Turner R, Turk A, Chaudry I. Low-profile visible intraluminal support device : immediate outcome of the first three US cases. J NeuroIntervent Surg 2013;5:157–160.

¹⁷ Arteaga J, Murillo-Ponce C, Lara Reyna J, *et al.* Our experience using LVIS stent device for the endovascular reconstruction of cerebral aneurysms. Rev. Chil. Neurocirugia 39 :143-149,2013.

¹⁸ Conrad MD, *et al.* Y stenting assisted coiling using a new low profile visible intraluminal support device for wide necked basilar tip aneurysms : a technical report. J NeuroIntervent Surg 2014;6:296–300. doi:10.1136/neurintsurg-2013-010818.

¹⁹ Kadziolka K. *et al.* Combined use of double-lumen remodeling balloon and a low-profile stent in the treatment of intracranial aneurysms ('remostent' technique): A technical note. J Neuroradiol. 2013. 40 : 50-53.

Parmi ces études, 4 études incluant plus de 20 patients ont été retenues. L'étude Bartolini et al n'a également pas été retenue, en effet parmi les 91 stents utilisés seuls 4 stents LVIS et LVIS JUNIOR ont été implantés. De même l'étude Poncyjusz W et al. n'a pas été retenue son objectif étant d'évaluer la faisabilité de l'utilisation d'un nouvel outil de visualisation des stents (Vaso-CT).

N°	Référence	Pays	Design (dispositif évalué)	Nombre de patients inclus (anévrismes)	Suivi Moyen
1 2	Cho YD <i>et al.</i> Neuroradiology 2014	Corée	Bicentrique prospective (LVIS Jr ou LVIS)	55	6 mois (angiographique) chez 54 patients
1 3	Poncyjusz W <i>et al.</i> J NeuroIntervent Surg 2014	Pologne	Rétrospectif multicentrique (LVIS Jr ou LVIS)	78	6 mois
1 4	Behme D <i>et al.</i> J NeuroIntervent Surg 2014	Allemagne	Rétrospective Bicentrique (LVIS Jr)	32	4,4 mois (angiographique)
1 5	Möhlenbruch M <i>et al.</i> Neuroradiology 2014	Allemagne	Prospective, monocentrique (LVIS Jr)	22	6 mois (18 patients)

Les résultats de ces études sont synthétisés dans le tableau 7.

²⁰ Bartolini B., Blanc R., Pistocchi H. et al. « Y » and « X » Stent assisted coiling of complex and wide-neck intracranial bifurcation aneurysms. AJNR Am J Neuroradiol. 2014. <http://dx.doi.org/10.3174/ajnr.A4060>

²¹ Poncyjusz W. Visualization of Novel Microstents in Patients with Unruptured Intracranial Aneurysms with Contrast-Enhanced Flat Panel Detector CT. Eur J Radiol. 2015. 84 : 1313-1317.

²² Cho YD., Sohn CH., Kang HS., Kim JE., Cho WS., Hwang GH., Kwon OK., Ko MS., Park NM., Han MH. Coil embolization of intracranial saccular aneurysms using the Low-profile Visualized Intraluminal Support (LVIS) device. Neuroradiology 2014;56:543.

²³ Poncyjusz W., Biliński P., Safranow K., Baron J., Zbrozczyk M., Jaworski M., Bereza S., Burke TH. The LVIS/LVIS Jr. stents in the treatment of wide neck intracranial aneurysms: multicenter registry. J NeuroIntervent Surg 2014; 0:1–6 (published online May 15, 2014)

²⁴ Behme D, Weber A, Kowoll A, Berlitz A, Burke TH, Weber W. Low-profile visualized intraluminal support device (LVIS Jr) as a novel tool in the treatment of wide-necked intracranial aneurysms : initial experience in 32 cases. J NeuroIntervent Surg 2014;7:281–285. doi:10.1136/neurintsurg-2014-011157.

²⁵ Möhlenbruch M, Herweh C, Behrens L. The LVIS Jr. Microstent to assist coil embolization of wide-neck intracranial aneurysms : clinical study to assess safety and efficacy. Neuroradiology. 56(5):389-95.

Tableau 6 : Résultat des principales études retenues

Référence	Nombre de patients inclus (anévrismes)	Type d'anévrisme	Succès technique	Occlusion complète (100 %)	Recanalisation	Resténose intrastent	Morbidité	Retraitement	Mortalité
Cho YD et al. Neuroradiology 2014 Période d'inclusion : octobre 2012 – février 2013	55 (55 NR)	Large collet Taille (n = 52): < 5 mm : 23 5 mm < < 10 mm : 28 ≥ 10 mm : 1	Aucun échec de positionnement ou de navigation 5 stents partiellement déployés	50 (90,1 %) (6 mois)	1 (1,9 %)	26 18 légères* 8 modérées	Périoprocédurale : 4/55 (7,5 %) (complication thrombo-embolique dont 2 symptomatiques (mRS = 1) 6 mois : 1 patient score mRS = 1	Non renseigné	Non renseigné
Poncyłjusz W et al. J NeuroIntervent Surg 2014 Période d'inclusion : non renseignée	78 patients (78 NR)	Taille moyenne du collet : 8,9 ± 5,6 mm Taille moyenne de l'anévrisme : 6,1 ± 2,9 mm	71 (91%) ¹ 7 stents partiellement déployés	64 (82 %) (6 mois)	9 (12 %)	Non renseigné	1 occlusion de l'artère parente 2 (2,6 %) AIT résolus	7 (ajout de microspires (n = 6) et ajout d'un stent (n = 1))	0
Behme D et al. J NeuroIntervent Surg 2014 Période d'inclusion : février octobre 2012	32 patients (12 R /20 NR)	Large collet	32 (100 %)	17 (50 %) (périoprocédural)	Non renseigné	2 (6,2%) thrombosis	5 (15 %) : - 2 formations d'un thrombus traité avec succès par un antiagrégant plaquettaire (eptifibatide) - 1 infarctus cérébral (thrombose intra-stent) - 1 patient avec de multiples événements thromboemboliques (thrombose intra-stent) - 1 non décrit	Non renseigné	0
Möhlenbruch M et al. Neuroradiology 2014	22 patients (22 anévrismes) 31 stents	Large collet Diamètre de l'artère parente ≤ 3,5 mm	22 (100%) (2 stents partiellement déployés sans symptôme clinique)	16 (73 %) (périoprocédural) 18 (82%)		1 (5%)	2 (9%) accidents ischémiques transitoires	Non renseigné	0

NR : anévrisme non rompu, R : anévrisme rompu - * < 33 %, modérée 33 – 67 %

¹ couverture entière du collet et complète ouverture du stent et adhérence à la paroi

AIT : accident ischémique transitoire

Les limites de ces séries de cas sont l'absence de comparaison, les faibles effectifs et la représentativité limitée des populations étudiées.

④ Étude en cours

Une étude IDE G110188 dont le protocole est fourni dans le dossier est en cours. Cette étude multicentrique, prospective, simple bras a pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance de LVIS et LVIS JUNIOR chez les patients ayant un anévrisme sacculaire rompu ou non rompu à large collet dans une artère ayant un diamètre compris entre 2,0 mm et 4,5 mm. Le critère de jugement principal de tolérance est identique à celui de l'étude HDE de faisabilité, le critère de jugement principal d'efficacité est le taux de succès de traitement de l'anévrisme défini par une occlusion complète de l'anévrisme sans retraitement à 12 mois et sans sténose significative (> 50 %) de l'artère traitée à 12 mois. Cent cinquante-deux patients ont été inclus dans l'étude. Le suivi à 12 mois est terminé.

04.1.1.2. MATERIOVIGILANCE

Depuis 2011, plus de [REDACTED] stents LVIS ont été implantés dans le monde et [REDACTED] événements ont fait l'objet de rapport de matériovigilance (0,09 %).

La nature des événements rapportés était [REDACTED]

[REDACTED] ont été vendus en France durant cette période : [REDACTED] de matériovigilance a été rapporté (0,31 %). Il s'agissait d'un problème technique survenu lors du positionnement.

Au total, parmi les 16 études fournies, 7 études incluant au total 307 patients avec un suivi maximum de 6 mois.

04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Le traitement s'adresse d'une part aux anévrismes rompus, qui constituent une urgence chirurgicale, et aux anévrismes non rompus justifiant d'un traitement. Dans ce dernier cas, les recommandations de l'European Stroke Organisation²⁶ recommandent, compte tenu du risque (risque procédural (5 – 50 %) *versus* risque de rupture spontanée (0- 10 %)) et du bénéfice (espérance de vie avec ou sans déficit mineur), que la décision de traiter ou non le patient soit prise en prenant compte les facteurs liés au patient (tabagisme actif, âge, rupture d'un autre anévrisme), les facteurs liés à l'anévrisme (taille, localisation) et le risque lié à l'intervention ; la décision de traiter un patient, doit être fondée dans le cadre d'une discussion multidisciplinaire (classe III, niveau C).

Le risque de rupture de l'anévrisme est évalué par rapport aux risques liés à l'intervention d'exclusion de l'anévrisme. Si l'abstention thérapeutique est souvent préférée pour les anévrismes d'une taille inférieure à 5 à 7 mm environ²⁷, l'existence de facteurs de risque peut plaider pour une intervention, notamment dans les cas suivants :

- contexte familial
- anévrisme de grande taille (> 10 mm), chez un sujet jeune ou s'il est associé à un facteur de risque (hypertension artérielle, tabagisme, etc...)
- anévrisme de taille supérieure à 3 mm s'il est associé à un autre anévrisme ayant déjà saigné.

L'exclusion d'un anévrisme non rompu peut également être requise avant la mise en œuvre de programmes thérapeutiques particuliers (chirurgie cardiaque, hémodialyse au long cours pour les polykystoses familiales rénales, anticoagulation de longue durée quelle qu'en soit l'origine).

²⁶ Steiner T, Al-Shahi Salman R, Beer R, Christensen H, Cordonnier C, Csiba L et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage. *Int J Stroke*. 2014 Oct;9(7):840-55

²⁷ Mitchell P. et al, Unruptured intracranial aneurysms: benign curiosity or ticking bomb? *Lancet Neurol*. 2004, 3 : 85-92

Dans les anévrismes intracrâniens rompus ou non rompus, le traitement endovasculaire par micro-spires est une alternative au traitement chirurgical classique, qui consiste à mettre en place un ou plusieurs clips sur le collet anévrismal, après dissection du vaisseau porteur puis du collet et du sac, permettant ainsi d'exclure totalement l'anévrisme de la circulation. Le clip, généralement en titane, se referme autour du collet et interrompt la communication entre l'anévrisme et l'artère.

Le traitement endovasculaire par micro-spires comme le traitement chirurgical par clips présentent des contraintes pouvant faire préférer une des deux méthodes en fonction de la localisation et des caractéristiques de l'anévrisme. Toutefois, suite à l'étude ISAT²⁸, le traitement endovasculaire est conseillé dans la majorité des formes d'hémorragie anévrismale jugées à la fois candidates au traitement par voie endovasculaire et par voie chirurgicale.

La largeur du collet et la morphologie de l'anévrisme sont les deux facteurs qui peuvent rendre la mise en place des micro-spires impossible. La technique dite de « reconstruction » consiste à placer un ballon dans l'artère pour occlure temporairement le collet de l'anévrisme pendant la mise en place des micro-spires, afin de les maintenir dans la cavité anévrismale. Un stent peut être proposé dans les cas où la technique de « reconstruction » est inopérante, du fait d'un collet trop large, dans les anévrismes fusiformes ou dans les anévrismes disséquants. Leur utilisation augmente cependant les risques de la procédure du fait de la difficulté de navigation (risque de dissection artérielle) et du risque thrombo-embolique (imposant une prémédication de 3 jours par deux antiagrégants plaquettaires lorsque l'intervention est programmée).

Selon les experts, l'utilisation d'un stent peut également être proposée en cas de migration spontanée d'une micro-spire lors de sa mise en place (procédure dite de « sauvetage ») ou à distance de la procédure.

Les traitements chirurgicaux classiques, lorsqu'ils sont possibles, s'adressent principalement aux anévrismes ne pouvant pas être traités par voie endovasculaire (collet trop large ou anévrismes incluant des branches collatérales, notamment les anévrismes de l'artère cérébrale moyenne).

Il existe un intérêt thérapeutique pour le traitement endovasculaire des anévrismes intracrâniens, bien qu'il soit discutable dans le cas des anévrismes non rompus.

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

Le stent intracrânien LVIS a une place dans la stratégie thérapeutique du traitement de certains anévrismes rompus ou non rompus à collet large (fusiformes, sacciformes ou disséquants), pour lesquels un traitement endovasculaire simple ou assisté par ballon (technique de reconstruction) est impossible.

04.2. INTERET DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1. GRAVITE DE LA PATHOLOGIE

Le caractère de gravité des anévrismes artériels intracrâniens est fonction de leurs caractéristiques :

- Anévrisme rompu

Selon les séries publiées, le risque de décès immédiat secondaire à une rupture anévrismale est compris entre 16 et 66 %. Dans les cas de survie la rupture peut entraîner une hypertension intracrânienne aiguë, une hémorragie intracérébrale ou un spasme des artères cérébrales (secondairement responsable d'une ischémie cérébrale) et des complications

²⁸ International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) Collaborative Group. International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms : a randomised comparison of effects on survival, dependency, seizures, rebleeding, subgroups, and aneurysm occlusion Lancet. 2005 ; 366 : 809-817

pouvant aller jusqu'à un état de dépendance plus ou moins prononcé ou au décès du patient. L'ischémie cérébrale retardée est responsable d'environ 1/3 de la mortalité et de la moitié environ de la morbidité des patients hospitalisés pour rupture anévrismale. Après une rupture anévrismale, un saignement réapparaît dans 9 à 44 % des cas. Il majore la gravité de la rupture initiale et représente une cause fréquente de décès, justifiant un traitement rapide de l'anévrisme.

– Anévrisme non rompu

Les anévrismes intracrâniens non rompus peuvent être symptomatiques ou asymptomatiques. Ils ne constituent pas une urgence chirurgicale.

Plus la taille de l'anévrisme est grande plus le risque de rupture est important⁴. Les taux de ruptures à 5 ans rapportés dans l'étude observationnelle multicentrique ISUIA²⁹ (International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms) sont décrits dans le tableau 8.

Tableau 7 : Taux de rupture à 5 ans des anévrismes intracrâniens non rompus (étude ISUIA)

	< 7 mm		7-12 mm	13-24 mm	≥ 25 mm
	Sans HSA	Avec HSA			
ACI intra-caverneuse	0%	0%	0%	3,0%	6,4%
ACI, ACA, ACM	0%	1,5%	2,6%	14,5%	40%
AV, TB, AcomP	2,5%	3,4%	14,5%	18,4%	50%

ACI : artère carotide interne ; ACA : artère communicante ; ACM : artère cérébrale moyenne ; AV : artère vertébrale ; TB : tronc basilaire ; AcomP : artère communicante postérieure, HSA hémorragie sous arachnoïdienne

Le risque de rupture par hémorragie des anévrismes à collet large est estimé identique à celui des anévrismes à collet étroit, cependant leur traitement pose des problèmes techniques plus complexes.

Les anévrismes artériels intracrâniens sont une pathologie grave, susceptible d'entraîner une dégradation marquée de la qualité de vie et d'engager le pronostic vital.

04.2.2. ÉPIDÉMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

Les données issues d'autopsies montrent que 1 à 2 % de la population est atteinte d'anévrismes intracrâniens (tous types confondus). Le risque global de rupture est estimé à 10 cas pour 100 000 habitants/an. Ce risque est minoré pour la tranche d'âge 0-34 ans (1,22/100 000) et majoré pour la tranche d'âge 65-74 ans (44,5/100 000).

La prévalence mondiale des anévrismes non rompus est estimée à 3,2 % (IC 95 % [1,9 – 5,2]³⁰). Ce chiffre tend à augmenter avec l'âge, en cas de prédisposition familiale ou en cas d'athérosclérose.

04.2.3. IMPACT

Compte tenu de l'existence d'autres stents intracrâniens remplissant les mêmes fonctions, LVIS à un besoin déjà couvert.

La Commission note cependant la difficulté opératoire de la mise en place du stent et le besoin d'acquérir des données complémentaires, qui justifient des mesures particulières de suivi.

²⁹ Wiebers DO, Whisnant JP, Huston J 3rd, Meissner I, Brown RD Jr, Piepgras DG et al. Unruptured intracranial aneurysms: natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment. Lancet. 2003 Jul 12;362(9378):103-10.

³⁰ Vlak MH, Algra A, Brandenburg R, Rinkel GJ. Prevalence of unruptured intracranial aneurysms, with emphasis on sex, age, comorbidity, country, and time period: a systematic review and meta-analysis. Lancet Neurol. 2011 Jul;10(7):626-36.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

LVIS a un intérêt pour la santé publique, compte tenu du caractère de gravité des anévrismes intracrâniens, notamment lorsqu'ils sont rompus.

En conclusion, la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le service attendu de LVIS est suffisant pour l'inscription sur la liste des Produits et Prestations prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale, dans l'indication suivante : aide à l'occlusion endovasculaire, par confinement de micro-spires à libération contrôlée, d'anévrismes intracrâniens, rompus ou non rompus, à collet large (fusiformes, sacciformes ou disséquants) pour lesquels le traitement simple ou la technique de reconstruction par ballon est impossible.

05 ÉLEMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE ATTENDU

05.1. SPECIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES

Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.

05.2. MODALITES D'UTILISATION ET DE PRESCRIPTION

- Utilisation en association avec des micro-spires à libération contrôlée
- Utilisation doit être réservée à des équipes compétentes

Conformément au décret n°2007-366 l'embolisation doit être entreprise par un spécialiste formé aux procédures de neuroradiologie Interventionnelle dans un centre certifié.

Les conditions techniques de fonctionnement et les conditions d'implantation applicables aux activités neuroradiologiques interventionnelles endovasculaire sont précisées dans les décrets suivants :

- décret n°2007-366 du 19 mars 2007 relatif aux conditions d'implantation applicables aux activités interventionnelles par voie endovasculaire en neuroradiologie et modifiant le code de la santé publique,
- décret n°2007-367 du 19 mars 2007 relatif aux conditions techniques de fonctionnement applicables aux activités interventionnelles par voie endovasculaire en neuroradiologie.

L'activité neuroradiologique annuelle minimale par site est fixée à 80 interventions endovasculaires portant sur la région cervico-céphalique et médullo-rachidienne (arrêté du 19 mars 2007).

06 AMELIORATION DU SERVICE ATTENDU

06.1. COMPARETEUR(S) RETENU(S)

Cinq autres stents intracrâniens sont inscrits sur la LPPR dans des indications identiques à celles retenues pour LVIS. Les comparateurs retenus sont donc les autres stents intracrâniens inscrits sur la LPPR.

06.2. NIVEAU(X) D'ASA

Aucune donnée comparative ne permet de comparer LVIS aux autres stents intracrâniens inscrits sur la LPPR.

La Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé s'est prononcée pour une absence d'amélioration du service attendu (ASA V) des stents intracrâniens LVIS par rapport aux autres stents intracrâniens inscrits à la LPPR.

07 CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT ET DUREE D'INSCRIPTION

07.1. CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT

Le renouvellement sera subordonné à la mise en place d'un registre exhaustif de morbi-mortalité et d'efficacité. Ce registre aura pour objectif le suivi à 1 an minimum des patients implantés, l'évaluation du dispositif et des pratiques.

L'évaluation de ce suivi pourra aboutir au maintien ou à la suppression de la prise en charge. La commission recommande que le contrat de bon usage, prévu à l'article D.162-9 et suivant du code de la sécurité sociale, implique l'obligation par le praticien de renseigner les données de suivi des patients.

07.2. DUREE D'INSCRIPTION PROPOSEE

5 ans

08 POPULATION CIBLE

La commission ne dispose pas de données épidémiologiques fiables concernant les anévrismes intracrâniens à large collet.

L'analyse des données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) par actes classants pour les années 2011 - 2015, (base nationale publique et privée) est la suivante :

Année	2011	2012	2013	2014	2015
CCAM - Occlusion d'anévrisme artériel intracrânien par voie artérielle transcutanée : Actes EASF001 – EASF007 – EASF008 – EASF010 – EASF011 – EASF013	3 979	4 242	4 334	4 606	4 791

La répartition du traitement des anévrismes intracrâniens traités par voie endovasculaire est la suivante : environ 60% sont traités par micro-spires seules, environ 30% par micro-spires mises en place à l'aide d'un ballon et jusqu'à 10 % justifient l'emploi combiné d'un stent et de micro-spires.

Selon les données fournies par l'ATIH, le nombre total de stent (quel que soit le stent) implanté en 2011, 2012, 2013 et 2014 est décrit dans le tableau ci-dessous.

	2011	2012	2013	2014	2015
ENSEMBLE DES STENTS INTRACRANIENS INSCRITS SUR LA LPPR	482	396	436	447	450

Au total, la population cible de LVIS peut être estimée à environ 480 patients par an.